

## 复方蒿甲醚片治疗间日疟的效果\*

李兴亮<sup>1</sup> 李崇珍<sup>1</sup> 车立刚<sup>1</sup> 刘行知<sup>1</sup>

李宗惠<sup>1</sup> 黄德顺<sup>2</sup> 何伟<sup>3</sup> 刀清勇<sup>3</sup>

1 云南省疟疾防治研究所 思茅 665000

2 勐腊农场卫生科 勐腊 666300

3 勐腊农场六分场卫生所 勐腊 666300

**提要** 目的: 观察复方蒿甲醚片治疗间日疟疗效的影响。方法: 用复方蒿甲醚片(每片含苯茆醇 120 mg、蒿甲醚 20 mg) 16 片 3 d 分服(A 组)、20 片 5 d 分服(B 组)、氯喹-伯氨喹 8 日疗法(C 对照组)三组分别治疗 36 例、41 例和 55 例。结果: A、B、C 三组的平均退热时间相近, 分别为 22.3 h、23.2 h 和 25.0 h; 平均原虫转阴时间为 33.5 h、30.5 h 和 44.9 h; A、B 两组均显著快于 C 组( $P < 0.01$ )。治疗后 9 个月的临床复发率: A、B、C 组各为 84.9%、78.8% 和 22.9%; A、B 组均显著高于 C 组( $P$  均  $< 0.01$ )。结论: 两种治疗方案治疗间日疟均具有速效。

**关键词** 复方蒿甲醚 间日疟 临床疗效 复发

复方蒿甲醚片治疗恶性疟具有疗程短、显效迅速、毒副反应轻和治愈率高等特点<sup>[1]</sup>。为了解该剂对间日疟的作用, 于 1996~ 1997 年在云南南部勐腊县用两种不同剂量方案对间日疟进行了治疗, 并以氯喹-伯氨喹 8 日疗法作对照。同时, 对该剂影响按蚊体内有性生殖情况进行了观察。

### 材料与方 法

复方蒿甲醚片, 每片含苯茆醇 120 mg、蒿甲醚 20 mg, 批号 950801; 氯喹, 每片含氯喹基质 150 mg, 批号 850332-4; 伯氨喹, 每片含伯氨喹基质 7.5 mg, 批号 860148-31。以上药物均为昆明制药厂产品。

### 用药方案

A 组, 首剂服复方蒿甲醚 8 片, 第 2、3 d 各服 4 片, 总量 16 片(含苯茆醇 1.92 g); B 组, 首剂服复方蒿甲醚 8 片, 第 2 d~ 5 d 每天各服 3 片, 总量 20 片(含苯茆醇 2.4 g); C 组(对照), 首剂服氯喹 4 片、第 2、3 d 各服 3 片, 伯氨喹每天 3 片连服 8 d, 总剂量分别为 1 500 mg 和 180 mg。以上为成人量, 儿童剂量按年龄递减。

### 治疗对象

132 例有疟疾临床症状, 血检疟原虫密度  $> 600$  个/ $\mu$ l 血, 年龄 4 岁~ 53 岁的间日疟病人。本次发病后未用过有抗疟作用的药物, 如磺胺、四环素、砒类、氟哌酸等。病例分别编入 A 组(36 例)、B 组(41 例)、C 组(55 例)治疗。各组病例的基本情况见表 1。

表 1 三组间日疟病例的基本情况

Table 1 Basic data of vivax malaria cases in 3 groups

| 组别<br>Group | 例数<br>No. of cases | 性 别<br>Sex |      | 年 龄<br>Age<br>(year)<br>( $\bar{X} \pm S$ ) | 疟史率<br>Rate of<br>malaria history<br>(%) | 病 程<br>Course of<br>disease<br>5 d | 脾肿率<br>Rate of<br>splenomegaly<br>(%) | 体 温<br>Temp.<br>( $^{\circ}$ C)<br>$\bar{X} \pm S$ | 原虫密度<br>Parasite<br>density<br>No./ $(\mu$ M) |
|-------------|--------------------|------------|------|---|--|------------------------------------|---------------------------------------|--|---|
|             |                    | 男(M)       | 女(F) |   |  |                                    |                                       |  |   |
| A           | 36                 | 23         | 13   | 22.6 $\pm$ 9.5                              | 72.2                                     | 33                                 | 11.1                                  | 38.2 $\pm$ 1.3                                     | 7 003   |
| B           | 41                 | 28         | 13   | 23.6 $\pm$ 14.5                             | 80.5                                     | 37                                 | 7.3                                   | 38.7 $\pm$ 1.5                                     | 6 895   |
| C           | 55                 | 37         | 18   | 25.4 $\pm$ 14.2                             | 63.6                                     | 48                                 | 14.6                                  | 38.6 $\pm$ 1.6                                     | 5 180   |

### 观察方法

病人住院 4 d~ 8 d, 入院时常规检查记录, 服药后逐日询问病情变化和不良反应。每天测体温 3 次, 早、晚各血检疟原虫 1 次, 两次厚血膜均未检出疟原虫者为阴性。连续两次血检阴性后, 改为每天血检 1 次至出院。给药前及疗程结束日作血常规、网织红细胞、血小板计数和尿常规检查。部分病人测谷丙转氨酶(GPT)和尿素氮(BUN), 描记心电图等。病人出

院后 2 个月内每半月随访血检 1 次, 以后每月 1 次至 9 个月。观察期间有发热或不适者, 均作涂片镜检疟原虫。为减少病人观察期间的再感染, 曾在 1996 年 9 月初用 DDT 和 DDVP 对观察区进行 1 次喷洒灭蚊。

### 影响疟原虫在蚊体内有性生殖观察

选择配子体数量多, 雌雄比例适宜的两例志愿

\* 本研究为 WHO/TDR 资助课题(D900098)

者病例于服药前、服药后 12 h、24 h、48 h, 以 3~ 5 日龄大劣按蚊直接叮咬吸血感染, 饲血后 12 d 解剖按蚊唾腺, 检查孢子阳性情况。

## 结 果

### 临床疗效

A、B 和 C 组的临床效果见表 2, 三组的平均退热时间无明显差别 ( $t$  均  $< 1.96, P > 0.05$ ), 而 A、B 两组的原虫转阴时间都分别快于 C 组 ( $t = 5.703, P < 0.01$  和  $t = 7.244, P < 0.01$ ), A、B 组则相似 ( $t = 1.72, P > 0.05$ )。

### 复发情况

表 3 三种方案治疗后的临床复发情况

Table 3 Clinical relapse in vivax malaria patients after three regimens of treatment

| 组 别<br>Group | 观察例数<br>No. of cases<br>examined | 9 个月内复发情况 (Relapse within 9 months) |                          |                               |                          |                               |                          |                               |                          |
|--------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|              |                                  | 1 个月 (1mo)                          |                          | 3 个月 (3mo)                    |                          | 6 个月 (6mo)                    |                          | 9 个月 (9mo)                    |                          |
|              |                                  | 复发例数<br>No. relapsed<br>cases       | 复发率<br>Relapse<br>rate % | 复发例数<br>No. relapsed<br>cases | 复发率<br>Relapse<br>rate % | 复发例数<br>No. relapsed<br>cases | 复发率<br>Relapse<br>rate % | 复发例数<br>No. relapsed<br>cases | 复发率<br>Relapse<br>rate % |
| A            | 33                               | 6                                   | 18.2 <sup>1</sup>        | 22                            | 66.7 <sup>2</sup>        | 27                            | 81.8 <sup>3</sup>        | 28                            | 84.9 <sup>4</sup>        |
| B            | 33                               | 1                                   | 3.0 <sup>1</sup>         | 20                            | 60.6 <sup>2</sup>        | 24                            | 72.7 <sup>3</sup>        | 26                            | 78.8 <sup>4</sup>        |
| C            | 35                               | 1                                   | 2.9 <sup>1</sup>         | 2                             | 5.7 <sup>2</sup>         | 7                             | 20.0 <sup>3</sup>        | 8                             | 22.9 <sup>4</sup>        |

X<sup>2</sup>: A<sup>1</sup> and B<sup>1</sup>:  $P < 0.05$ , A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> and B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, B<sup>4</sup>:  $P > 0.05$   
B<sup>1</sup> and C<sup>1</sup>:  $P > 0.05$ , B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, B<sup>4</sup> and C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>:  $P < 0.001$

### 对蚊体内有性生殖的影响

观察 A 组 2 例, 服药前及服药后 12 h、24 h、48 h 配子体平均密度分别为 1.176、206.2 和 0 个/ $\mu$ l 血。服药前的孢子阳性率为 46.2% (138/299)。服药后 12 h、24 h、48 h 分别解剖 317、194 和 148 只大劣按蚊, 结果均未检出孢子阳性者。

### 不良反应

用药后 1 d~ 3 d 内常见症状的出现率, A、B、C 组依次为: 头昏 19.4%、17.1%、62.9%, 恶心 19.4%、14.3%、48.6%, 呕吐 5.6%、8.6%、17.1%, 腹痛 5.6%、2.9%、17.1%, 腹泻 2.8%、0%、5.7%。此外, A 组 1 例服药期间出现轻度手足麻木, B 组 1 例怀孕 2 月的孕妇于服药后 3 h 开始出现阴道流血至 24 h 时流产, 用青霉素滴注抗炎及辅助治疗的同时, 继续服用复方蒿甲醚片至疗程结束并痊愈出院, 随访至 87 d 时复发。另 1 例妊娠 6 个月孕妇用药后未见任何不良反应, 随访 36 d 复发, 用氯喹治愈后足月顺产。C 组还出现 2 例目眩、头晕, 1 例心悸, 1 例四肢皮疹和搔痒等药物反应。

### 实验室检查

A、B、C 三组治疗后 9 个月内的临床复发情况见表 3。A、B、C 三组复发的平均潜隐期分别为 83.7 d、81.0 d 和 114 d 见表 3。

表 2 三种方案治疗间日疟病人的疗效

Table 2 The efficacy of three treatment regimens for treating vivax malaria cases

| 组 别<br>Group | 例 数<br>No. of<br>cases | 临床治愈率<br>Clinical<br>cure<br>rate<br>(%) | 退热时间<br>Fever<br>clearance<br>time<br>$\bar{X} \pm S$ (h) | 疟原虫转阴时间<br>Parasite<br>clearance<br>time<br>$\bar{X} \pm S$ (h) |
|--------------|------------------------|--|---|---|
| A            | 36                     | 100                                      | 22.3 $\pm$ 6.8  | 33.5 $\pm$ 7.2  |
| B            | 41                     | 100                                      | 23.2 $\pm$ 10.6   | 30.5 $\pm$ 8.5  |
| C            | 55                     | 100                                      | 25.0 $\pm$ 13.0   | 44.9 $\pm$ 10.5   |

A、B、C 三组服药前、后的血常规、网织红细胞、血小板计数, GPT、BUN、尿常规及心电图等, 均未见明显改变。

## 讨 论

本观察用复方蒿甲醚片 3 d、5 d 两种不同剂量方案治疗间日疟现症病人的即时疗效相似, 其退热时间、原虫转阴时间较车立刚等<sup>[1]</sup>用与本次相同 3 d 剂量方案在同一地区治疗恶性疟的为快。与氯喹-伯氨喹对照组相比, 其退热和原虫转阴时间均较快, 药物副反应较轻。

治疗后 1 个月的临床复发率, 复方蒿甲醚片 A 组 18.2% 明显高于 B 组 (5 d) 的 3.0% ( $P < 0.01$ ), 表明增加剂量和延长疗程可提高清除间日疟红内期原虫的效果。但 A 和 B 组远期复发率达 84.8% 和 78.8%, 均显著高于 C 组对照的 22.9%。说明苯芬醇、蒿甲醚联用对红细胞外期间日疟原虫似无影响。

两例服用复方蒿甲醚后 12 h, 间日疟原虫在大劣按蚊体内的有性生殖即出现抑制, 这与黄亚明等<sup>[2]</sup>用双氢青蒿素治疗食蟹猴疟原虫 4 h 后唾腺解

剖未检出孢子结果相似,提示该复方能迅速抑制间日疟原虫在蚊体内的有性生殖,对阻止传播具有重要意义。

由于复方蒿甲醚已被国家列为治疗抗药性恶性疟的备用药物,因此不宜作为常规用药,更不宜用于间日疟的治疗,以免产生抗性。

### 参 考 文 献

- 1 车立刚,张有林,李兴亮,等.复方蒿甲醚片治疗抗药性恶性疟临床研究.中国寄生虫病防治杂志 1995; 8: 244~246
- 2 黄亚明,傅伟忠,韦海艳,等.双氢青蒿素阻断食蟹猴疟原虫孢子增殖发育研究.中国寄生虫病防治杂志 1997; 10: 5~7
- 3 陈丽娟,王美瑛,孙伟康,等.蒿甲醚对小鼠、大鼠和兔的胚胎毒性和致畸性.中国药理学报 1984; 5: 118~120

1997年11月21日收稿 1998年4月30日修回

(编辑:任燕芬)

本所张凤仙同志参加部分工作,特此致谢。

## OBSERVATION ON EFFICACY OF ARTEMETHER COMPOUND AGAINST VIVAX MALARIA\*

LIXingliang<sup>1</sup>, LIChongzhen<sup>1</sup>, CHE Ligang<sup>1</sup>, LU Xingzhi<sup>1</sup>,  
LIZonghui<sup>1</sup>, HUANGDeshun<sup>2</sup>, HEWei<sup>3</sup>, DAOQingyang<sup>3</sup>

1 Institute of Malaria Prevention and Treatment of Yunnan Province, Simao 665000

2 Health Section of Mengla Family, Mengla 666300

3 The Sixth Branch Hospital of Mengla Family, Mengla 666300

### ABSTRACT

**AM:** To observe the efficacy of artemether compound against vivax malaria. **METHODS:** Each artemether compound tablet contains 120 mg benflumetolium and 20 mg artemether. 132 patients with vivax malaria were divided into 3 groups. Group A, 36 patients received 8 tablets as an initial dose, followed by 4 tablets daily for 2 days; group B, 41 patients received 8 tablets as an initial dose, followed by 3 tablets daily for 4 days; group C, 55 patients receiving chloroquine-primaquine served as control. Two patients of group A were voluntarily to be bitten by *Anopheles dirus* before and after medication to observe the influence of artemether compound on the sporogony. **RESULTS:** The average defervescence times for groups A, B and C were 22.3 h, 23.2 h and 25.0 h ( $P > 0.05$ ), respectively, the average parasite clearance times were 33.5 h, 30.5 h and 44.9 h, respectively, the average parasite clearance times of groups A and B were all significantly shorter than that of group C ( $P < 0.01$ ). The relapse rates of groups A, B and C were 84.9%, 78.8% and 22.9%, respectively, followed-up at nine months, the relapse rates of groups A and B were higher than that of group C ( $P < 0.01$ ). **CONCLUSION:** Two regimens of artemether compound have the advantage of high efficacy against vivax malaria.

**Key words:** Artemether compound, vivax malaria, efficacy, relapse

\* Supported by WHO/TDR (D900098)

## 儿 童 旋 毛 虫 病 28 例

- 1 河南省南阳妇婴医院 南阳 4733005 赵冬菊
- 2 河南省南阳中心医院 南阳 473000 李霞

1992年~1997年,我们诊治28例儿童旋毛虫病。现分析如下。

### 临床资料

**一般资料** 28例中,男18例,女10例;年龄3岁~13岁。平均年龄8岁。

**临床表现** 23例患儿有发热,热程最短2d,最长59d,其中不规则发热3例,弛张热13例,稽留热7例;伴肌肉痛22例,关节痛7例;眼睑及面部水肿4例,咳嗽2例,胸闷1例,恶心呕吐,腹痛,腹泻18例,头痛2例,抽搐1例。

**实验室检查** 血常规检查:白细胞总数增高17例( $12 \sim 24.6 \times 10^9/L$ ),嗜酸粒细胞增高15例( $0.06 \sim 0.3$ )。酶标法:血清抗旋毛虫抗体阳性20例。腓肠肌活检:11例发现旋毛

虫幼虫。脑脊液检查:1例发现旋毛虫幼虫。

### 讨 论

儿童患旋毛虫病起病急,症状不典型,多数无腓肠肌疼痛,个别重症旋毛虫感染可累及肺部及中枢神经系统,若诊治不及时可导致死亡。部分患儿因发热就诊前已应用激素治疗,使嗜酸粒细胞计数不高,血清抗旋毛虫抗体出现假阴性,易造成误诊。因此,流行区若遇到发热虽无典型腓肠肌疼痛而按一般感染治疗无效的患儿时,应考虑旋毛虫感染。

1998年11月18日收稿 1999年3月31日修回

(编辑:任燕芬)